

L'ANTIPYRINE

MÉDICATION HÉROÏQUE

DU RHUMATISME

ARTICULAIRE AIGU

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georgette VACHON

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 30 Août 1917, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

L'ANTYPIRINE
MÉDICATION HÉROIQUE DU RHUMATISME
ARTICULAIRE AIGU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554206_0062

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1940-1941 — N° 54

L'ANTIPYRINE

MÉDICATION HÉROÏQUE

DU RHUMATISME

ARTICULAIRE AIGU

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georgette VACHON

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Née le 30 Août 1917, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MORFEL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT SAVY.
Cliniques chirurgicales.....	PATEL. F. BICHÉ En mission)
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	FAVRE.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.).
Clinique médicale infantile	MOURIQUAND.
Clinique gynécologique	COTTE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	TAVERNIER.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	N.
Clinique des maladies infectieuses.....	J. CHALIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS.
Chimie biologique et médicale.....	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....	MORFEL.
Matière médicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	X.
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	HERMANN.
Pathologie interne.....	CORDIER.
Pathologie générale et thérapeutique.....	CADE.
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN.
Chirurgie opératoire.....	SANTY.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	ARLOING (F.).
Médecine légale.....	MAZEL.
Hygiène	ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM. GABRIELLE CHAMBON REVOL ENSELME SEDALLIAN CREYSSSEL DE ROUEMONT	MM. P. RAVAUULT PIGEAUD CROIZAT DELORE JOSSERAND MORIN BERTRAND	MM. CLAVEL LEVYRAT BANSSILLON MALLET-GUY ROMAN PEYCELON JOURDAN	MM. FROMENT (R.). MARTIN (P.-E.). MOUNIER-KUHN BROUSSY PIFFAULT
--	--	--	--

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SAVY, *président* ; DECHAUME, *assesseur*
DELORE et FROMENT R.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MON ONCLE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Parmi les souvenirs déjà lointains, mais toujours impressionnants de notre premier contact hospitalier, nous gardons, très pure à la mémoire, l'impression réconfortante de sa visite journalière.

Sa délicatesse envers les malades, sa compréhension attentive de la souffrance nous avaient attirée alors.

Nous avons connu ensuite la simplicité et la richesse de sa vie familiale.

Nous lui exprimons maintenant notre attachement et notre profonde admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME

Nous admirons en lui cette ardeur dans la recherche, cette fièvre de la découverte.

En acceptant de faire partie de notre Jury de Thèse, il nous fait un grand honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DELORE

Pendant un semestre d'externe
passé dans son Service, nous avons
pu apprécier sa conscience auprès
des malades, la méthode de ses
examens, mais aussi la personna-
lité de ses vues.

Nous l'assurons encore de toute
notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROGER FROMENT

Nous avons été frappée dès les premiers jours par ses qualités si vives d'enthousiasme et de sensibilité.

C'est lui qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a aidée ensuite de ses conseils.

Nous sommes heureuse de pouvoir lui exprimer ici toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT

Nous le remercions de la gentillesse avec laquelle il nous a fourni beaucoup d'observations de cette thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVRAT

Nous lui sommes reconnaissante de l'aide qu'il a bien voulu nous prêter pour ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

MONSIEUR LE DOCTEUR RICARD

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POLOSSON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBATTU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DELORE

A MES CONFÉRENCIERS

ANDRÉ DUMOND ET EUGÈNE VINCENT

Internes des Hôpitaux de Lyon

L'ANTIPYRINE

MÉDICATION HÉROIQUE DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

INTRODUCTION

Lorsque, sur la suggestion du Docteur Froment, nous avons abordé l'étude de ce sujet, nous n'en avions alors aucune idée, ni bien précise, ni très originale. La lecture des traités classiques nous fournit son apport modéré, mais ne vint pas nous tirer de notre neutralité bienveillante.

Dans cet état d'esprit, nous avons alors recherché, puis parcouru les différentes publications médicales qui s'étaient intéressées au traitement antipyrétique ; nous l'avons suivi pas à pas, depuis sa découverte jusqu'à nos jours ; nous avons vu sa popularité, puis sa déchéance, nous avons arbitré sans partialité ses discussions innombrables ; nous avons apprécié ses qualités et connu ses défaillances.

Or, de cette évolution changeante et contradictoire, qui s'est étendue sur près d'un demi siècle, nous avons retenu et rapproché les faits suivants :

1° Il est étonnant de voir la renommée puissamment étayée de l'antipyrine s'ébranler, s'effriter, puis s'effondrer sous la poussée de quelques contradictions ;

2° Il est curieux qu'unaniment on ait admis le

rôle de l'antipyrine dans la chorée, alors qu'à la même époque on le niait pour le rhumatisme articulaire aigu ;

3° Il est singulier de voir ce médicament accusé d'accidents fréquents et graves alors que l'on en trouve que des observations rarissimes.

Nous avons rassemblé alors quelques observations les plus caractéristiques, nous avons interrogé MM. Bouchut, Levrat, Froment, qui ont une longue habitude de cette médication.

Ce travail, très succinct, voudrait seulement redonner à l'antipyrine délaissée sa vraie valeur en montrant son action certaine sur la maladie de Bouillaud, sa bénignité relative et son maniement facile.

HISTORIQUE

Lorsqu'en l'année 1883 Knorr découvrit l'antipyrine, le monde médical s'empara avidement de ce produit, qui n'avait encore pour lui que sa nouveauté... Par tâtonnements, par sondages hésitants, timides, mais pleins d'espoir, on l'employa dans tous les domaines pathologiques. De ce fouillis de recherches, un fait se dégagait bientôt : l'antipyrine était un sédatif remarquable des phénomènes douloureux..., et c'est ainsi qu'on l'utilisa un jour dans le rhumatisme articulaire aigu.

En effet, en 1884, la Presse médicale allemande — avec Ranck, Alexander, Prisbram — signalait quelques tentatives. Tillmann ne remarquait-il pas à cette époque : « l'antipyrine abaisse non seulement la température, mais a encore une très heureuse influence dans la disparition des douleurs et des manifestations articulaires ».

Maintenant ces rumeurs franchissent les frontières. Déjà, Masius, de Liège, commente favorablement ses essais pourtant timorés et restreints. Déjà, Bernheim, à Nancy, dans la *Gazette Hebdomadaire de Médecine* signale l'efficacité, la rapidité d'action, l'absence totale de danger de l'antipyrine, même aux doses journalières élevées de 6 à 8 gr. Puis à Lyon, Clément, alors médecin à l'Hôtel-Dieu, déclare : « Il n'est pas dou-

teux pour moi que l'antipyrine ne soit supérieure au salicylate ; son effet est tout aussi rapide et tout aussi sûr ; là où l'antipyrine échoue, le salicylate échoue aussi, tandis qu'elle réussit souvent dans le cas où le salicylate est inactif. » Dans le sillon du maître, naît bientôt toute une efflorescence et ce sont les thèses de Breton, Laurencin, Henri Casimir.

Mais il est curieux à cette époque de remarquer que Bernheim ignorait les recherches de Masius quand il entreprit les siennes ; de même le mémoire du Professeur de Nancy n'était pas connu de Clément lorsque ce dernier fit sa communication à la Société de Médecine de Lyon... Coïncidence dans les recherches et coïncidence dans les résultats.

Dès ce moment, l'action anti-rhumatismale de l'antipyrine n'est plus un mythe ; ce médicament a fait ses preuves ; on ne trouve pas alors dans les diverses éditions médicales de controverses. G. See, l'expérimente constamment et il écrit « j'ai vu 30 malades qui, traités par 4 à 5 gr. d'antipyrine ont accusé tous un soulagement presque immédiat des douleurs et ont recouvré leurs mouvements dans les vingt-quatre heures, par suite de la disparition de la douleur, de l'inflammation articulaire et même souvent de l'épanchement synovial.

Enfin, au printemps 89, Bondet, à la Société Médicale de Lyon, place l'antipyrine parmi les médicaments très actifs et la considère comme dénuée des dangers qui pourrait limiter son emploi.

Sous la double impulsion de Clément et Bondet, l'école lyonnaise est unanime à cette époque : l'anti-

pyrine est le véritable spécifique de la maladie rhumatismale.

.....

Il est bien rare qu'à l'emballement ne succède pas la critique.

Vers 1892, l'antipyrine a des détracteurs; Barth dans le vaste traité thérapeutique de Robin, constate l'action remarquable de ce produit dans les douleurs rhumatismales et il ajoute — car il faut le citer textuellement — : « Les résultats donnés par ce précieux agent sont même si remarquables que plusieurs auteurs ont proposé d'en substituer l'emploi méthodique à celui du salicylate. C'était aller trop loin, car si l'antipyrine fait disparaître la douleur (et souvent aussi le gonflement articulaire) elle laisse subsister l'état rhumatismal avec tous ses dangers. En outre, les grosses doses nécessaires pour obtenir la sédation sont beaucoup moins tolérées que les doses équivalentes de salicylate : elles entravent la diurèse au lieu de la favoriser et peuvent provoquer des accidents sérieux d'intoxication. »

On pouvait trouver, un peu antérieurs à ces affirmations quelques auteurs réticents sur les bienfaits de cet agent thérapeutique. Cette phrase de Sevestre et Ollivier était symptomatique : « il ne faut pas trop compter sur l'antipyrine, quand le salicylate a échoué. »

Bondet et Clément continuent néanmoins à lui accorder toute leur confiance. Chauffard lui reconnaît aussi sa préférence, mais il l'associe aux boissons diurétiques, soupçonnant son action sur la diurèse.

Quoi qu'il en soit de cette discorde, le prestige de l'antipyrine sort ébranlé ; plus sceptique sur ses résultats, on est plus attentifs à ses défaillances. De reproches en reproches, de restrictions en restrictions, la vogue de l'antipyrine s'affaiblit ; le silence se fait sur elle. Dernier soubresaut d'une ancienne popularité, Widal écrit aux environs de 1905 dans le traité de Brouardel et Gilbert : « L'antipyrine remplace avec avantage le salicylate. L'effet d'analgésie et de défervescence thermique est immédiat et l'attaque de polyarthrite est presque toujours coupée d'emblée. »

.....

Puis c'est l'oubli, et de 1905 à 1930 on ne trouve plus trace de cette renommée, qui paraissait définitivement éteinte.

Mais il est curieux de remarquer qu'à cette période, l'antipyrine demeure classique dans la thérapeutique de la chorée, alors qu'elle ne l'est plus dans le R.A.A. Legroux, Comby, Leroux la considèrent comme une médication de choix dans cette affection et l'administrent à dose élevée, sans craindre les accidents qui l'avaient fait rejeter dans le traitement de la maladie de Bouillaud.

.....

Il faut attendre plus de 25 ans, pour la voir regagner la considération perdue.

En 1935, M. Badinand, dans sa Thèse suggérée par le Docteur Bouchut sur les formes extra-articulaires de la maladie de Bouillaud, affirmait au chapitre du traitement : « L'antipyrine est une thérapeutique particulièrement active dans toutes les formes du R.A.A.,

en particulier dans les formes infectieuses et qui doit être toujours essayée sinon primitivement, au moins dans les cas de salicylo-résistance ».

Ainsi de toute cette période, l'antipyrine renaissait, mais affinée par ses controverses, et en 1937, MM. Bouchut et Levrat pouvaient écrire : « Nous affirmons sur la foi d'une longue expérience personnelle, que l'antipyrine mérite une place de choix dans le traitement des manifestations articulaires et viscérales, après le salicylate qu'elle vient suppléer dans ses défaillances et que, avec ce dernier médicament, elle peut prétendre au terme de « médication curative spécifique de la maladie de Bouillaud ».

Dans un récent article du *Journal de Médecine de Lyon*, le Docteur R. Froment rassemble quelques observations et affirme dans sa conclusion l'importance du traitement antipyrétique : le méconnaître, « c'est se priver systématiquement de 50 % de nos armes contre cette affection... ».

C'est sous la direction du Docteur Froment que nous avons entrepris ce court travail.

L'ANTIPYRINE A UNE ACTION SUR LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Cette action, il est vrai, se trouve encore mentionnée dans les traités de thérapeutique actuels, mais reléguée sur le même plan que les médicaments à propriété anti-rhumatismale vraiment discutable. Or, par le dépouillement des différents mémoires dont elle fut jadis l'objet, par la lecture des observations contemporaines, par l'étude de nos propres observations, on peut, sans conteste affirmer son action sur les manifestations articulaires, thermiques et viscérales du R. A. A.

I. — Action sur les manifestations articulaires

Elle n'a jamais été mise en doute et par aucun. Bernheim écrivait : « la douleur est sans contredit le phénomène contre lequel agit le plus activement et le plus rapidement l'antipyrine ». Dans toutes les thèses inspirées par ce sujet, on trouve un même parfait accord. Barth, lui-même, qui l'a toujours combattu, parlait « des résultats remarquables de ce précieux agent » si remarquable, pensait-il, qu'il fausse le pronostic, détourne la thérapeutique, en donnant l'impression d'une apparente guérison ».

Personnellement, les différents cas que nous avons vus ne peuvent laisser place, ni au doute, ni à la plus simple hésitation ; il s'agissait fréquemment de malades, traités depuis quelques jours par le salicylate et sans résultat ; le passage à l'antipyrine se manifestait rapidement par une sédation des douleurs, par une régression de l'état fluxionnaire et partant par une amélioration immédiate de l'état général et du moral. Tel malade, cloué au lit par des douleurs souvent intolérables, abattu et geignant, se voyait, parfois le lendemain, reposé, soulagé, euphorique ; l'examen, dans les jours suivants signait cette amélioration : les fluxions régressaient, la rougeur, la chaleur locale lentement disparaissaient, l'articulation bloquée retrouvait peu à peu sa mobilité. Nous ne faisons là que citer ce que l'on peut lire dans des observations déjà anciennes :

OBSERVATIONS DE MASIUS

N° 1. — *Rhumatisme polyarticulaire*. — Première administration : 2 gr. d'antipyrine ; diminution des douleurs, mais le lendemain récidive.

Deuxième administration : 5 gr. d'antipyrine ; douleurs et gonflement disparaissent en deux jours.

Troisième administration : 1 gr. d'antipyrine en persistant jusqu'à guérison complète.

N° 2. — *Rhumatisme rebelle* au salicylate de soude ; depuis un mois : 5 gr. d'antipyrine : diminution des douleurs ; 3 gr. d'antipyrine le lendemain, que l'on continue les jours suivants. Guérison absolue et définitive.

OBSERVATIONS DE BERNHEIM (de Nancy)

N° 1. — André D..., 58 ans, tisserand. Douleur avec gonflement du genou et du pied droit. Douleur avec gonflement et hydarthrose légère du genou gauche. Sensibilité au niveau des condyles, à la face antérieure du cou de pied et sur la malléole externe.

Antipyrine : 6 grammes.

La maladie dure une huitaine, cédant à l'antipyrine.

N° 2. — Elisa V..., 41 ans. Gonflement diffus du poignet gauche, du dos de la main et des premières phalanges avec teinte rosée des téguments. Impossibilité de fermer la main.

Injection sous-cutanée de 2 gr. d'antipyrine pour 1 cc³ d'eau; le soir, 2 gr. per os.

Les douleurs du poignet gauche ont disparu au bout de deux jours. Une rechute quatre jours plus tard, dans l'autre poignet, a cédé en un jour au même médicament.

OBSERVATION DE LAURENCIN

Bénédicte Th..., 35 ans. Première atteinte il y a un mois et demi. Angine très douloureuse avec température; avant sa fin surviennent des douleurs articulaires avec gonflement et température, au niveau des genoux, épaules, puis coudes. A l'entrée, le coude et les genoux ne sont pas complètement guéris, mais il n'y a plus de gonflement. Le poignet et le cou de pied sont rouges, gonflés, très douloureux.

Le 17 juillet on donne 4 gr. d'antipyrine quotidiens; en six jours, et progressivement, la température va revenir à la normale et les manifestations articulaires vont s'amender; dès le lendemain, la douleur a disparu. La guérison s'obtient ensuite complète.

OBSERVATION DU DOCTEUR BOUCHUT

*Manifestation rhumatismale à type pseudo-phlegmoneux
résistant au salicylate, curable par l'antipyrine.*

Mme Veuve B..., 67 ans. Entre le 23 mars dans le Service. Depuis trois jours est apparu progressivement un œdème rouge et douloureux du pied gauche. Actuellement, gonflement pseudo-phlegmoneux de toute la face dorsale du pied, avec température entre 38°, 38°5. On peut penser que cet état est d'origine rhumatismale et on tente une médication salicylée à 6 gr. La température tombe peu à peu et l'œdème regresse, la douleur s'atténue. Mais l'amélioration est de courte durée, la température remonte et la douleur réapparaît. On passe à 8, puis à 12 gr. de salicylate, avec un résultat qui n'est que momentané. On substitue à la médication salicylée 4 gr. d'antipyrine : l'amélioration locale et thermique s'accroît manifestement, la douleur s'atténue immédiatement. Le 20 avril, la malade demande à sortir ; la température est sensiblement normale, les manifestations pseudo-phlegmoneuses ont à peu près disparu, il persiste seulement un peu de rougeur, mais les mouvements sont normaux et peu douloureux.

Les deux caractéristiques de cette action sont bien :

La sûreté : elle donne au médecin traitant la certitude de posséder là un agent qui ne manque jamais son but et ne déçoit pas.

La rapidité : qui apporte au malade l'impression immédiate d'un soulagement, l'espérance de la guérison, qui console et apaise.

Sur ces deux points, l'antipyrine est au moins égale au salicylate.

2. — Action sur la température

Dans tous les mémoires consultés, on n'a trouvé là encore aucun document qui nie cette propriété : l'antipyrine a toujours été considérée comme un antithermique et analgésique. Ce fut même là le point crucial : douée de telles propriétés, l'antipyrine s'est vue classée comme médication symptomatique de haute valeur ; mais on lui a refusé toute possibilité vraiment curatrice et spécifique.

Mais plaçons-nous en dehors du débat pour ne l'envisager que plus tard, sans aucun préjugé, en observant seulement les faits, on doit admettre que comme le salicylate l'*antipyrine amène une sédation thermique certaine*. Dans beaucoup d'observations qui suivent, on trouvera souvent le même langage : quelques grammes d'antipyrine font d'un rhumatisant fébrile, agité, subdélirant, un malade apaisé, calmé, et presque apyrétique. Sur ce point, nous n'avons jamais rencontré de défaillances. Et nous signalons au passage une observation du Docteur Bouchut prélevée dans la Thèse de L. Badinand : il s'agissait d'un malade présentant depuis deux mois un état sub-fébrile devenu fébrile dans les huit jours qui précédèrent son entrée à l'hôpital. Pas de troubles fonctionnels marqués ; seulement quelques douleurs à la nuque. On pense à une fièvre de Malte, car le malade est de la Drôme, ou à une fièvre rhumatismale, car le malade a des douleurs. On tente l'antipyrine à 4 gr. La température tombe de façon nette, rapide, définitive.

Cette action est si nette qu'elle peut donc parfois constituer un élément de diagnostic.

D'autre part, cette chute de la température est rarement brutale, la courbe thermique n'est pas cassée, mais bien souvent la défervescence est rapidement progressive. Il suffit pour s'en rendre compte de jeter un coup d'œil sur les quelques courbes thermiques que nous publions plus loin. Au lendemain de l'antipyrine, pas de rupture, pas d'effondrement thermiques ; en peu de jours et par degrés la température rejoint le voisinage de la normale.

Enfin *cette action se manifeste alors même que la médication salicylée a échoué* : la plupart des observations sont nettes à ce sujet : l'administration de 12 gr. de salicylate demeure sans effet ; celle de quelques grammes d'antipyrine décroche la température et la ramène en trois ou quatre jours à la normale.

Quittons maintenant le plan théorique, pour examiner le point de vue du malade. Un médicament qui apporte en quelques jours l'apyrexie, le bien-être général, l'apaisement à des douleurs, ne peut être pour lui, qu'une bonne médication et doit être pour le médecin un remède de haute valeur.

3. — Action sur les manifestations viscérales

« L'efficacité du salicylate dans les arthropathies commande l'emploi de cette drogue dans les autres manifestations de la maladie de Bouillaud » (Codvelle) ... Après les constatations que nous avons faites sur l'action de l'antipyrine dans les lésions articu-

laïres du rhumatisme articulaire aigu, il semble que cette remarque puisse aussi s'appliquer exactement à cet agent thérapeutique. Son pouvoir résolutif manifeste sur les séreuses des articulations atteintes, laisse en effet présager une action analogue sur les autres localisations rhumatismales. Sur ce point, pouvons-nous placer l'antipyrine sur le même plan que le salicylate ?

Or, si voulant trouver une réponse à cette question posée, on feuillette les traités thérapeutiques anciens et actuels, on doit s'arrêter aux faits suivants : *l'antipyrine a trouvé son application dans le traitement de la chorée.*

Il ne convient pas là de se perdre en considération étiologique disons seulement que toutes les statistiques s'accordent à reconnaître que le rhumatisme joue un rôle capital dans l'apparition de la chorée. Baboneix cite le chiffre de 65 %. Or, l'antipyrine est classique dans la thérapeutique de cette affection : essayée pour la première fois par Wolmar, de Munich, elle fut généralisée en France par Legroux, Comby, Leroux. Ce dernier auteur lui donne une action effective dans les deux tiers des cas, à condition de la manier à forte dose : 4 à 6 gr. suivant la tolérance de l'enfant. Les résultats, obtenus furent considérés comme remarquables, Hubrecht la prescrit dans toutes les chorées. Tel n'est cependant pas l'avis de Baboneix qui écrit : « Si elle est par excellence le médicament des chorées légères, elle échoue dans les cas graves, qui sont essentiellement justiciables du tartre stibié. » Mais, il ajoute plus loin que le salicylate sem-

ble inefficace dans les chorées et il ne l'emploie que quand il existe des signes rhumatismaux nets.

L'antipyrine constitue donc l'essentiel du traitement de cette affection. Il est juste dans ces conditions d'examiner son action dans les autres manifestations viscérales du rhumatisme.

Clément, dans le *Lyon Médical* de 1886, signalait déjà les bienfaits de ce médicament sur les complications péricardiques et pleurales de la maladie de Bouillaud ; il appuyait ses dires sur quelques observations très nettes.

OBSERVATIONS DE CLÉMENT

N° 1. — Françoise P... Entre dans le Service avec un souffle systolique de pointe et des frottements à la base : il s'agit d'une endo-péricardite rhumatismale. Quatre jours après son entrée, fluxion articulaire et fièvre, disparaissent rapidement du jour au lendemain sous l'influence de l'antipyrine. Après une journée d'apyrexie, elle est prise d'un foyer d'hépatisation à la base gauche et d'un épanchement pleural à droite dont le niveau s'élève en deux jours jusqu'à la pointe de l'omoplate. Comme sur ces entrefaites on avait supprimé l'antipyrine, les tuméfactions tibio-tarsiennes réapparaissent. Nouvelle dose d'antipyrine à 5 gr. Le lendemain, les douleurs disparaissent; trois jours plus tard, l'épanchement tend à se résorber; la médication est continuée. Guérison absolue.

N° 2. — Lucie G..., 27 ans. Deuxième attaque de rhumatisme articulaire aigu, la première remontant à l'âge de 21 ans. Depuis cinq jours, récidence polyarticulaire, avec température à 39°. On constate un souffle systoli-

que de la pointe et un dédoublement du deuxième bruit, et dans le deuxième espace un bruit de frottement, sorte de fine crépitation synchrone de la systole cardiaque ; en somme, insuffisance mitrale avec léger rétrécissement et frottement péricardique. Les urines sont albumineuses. Malgré ces lésions cardiaque et rénales, on donne 5 gr. d'antipyrine. Dès le lendemain, la malade fait quelques pas. Je continue jusqu'au 9 décembre, malgré l'apyrexie et l'absence de douleurs. A sa sortie, le frottement péricardique a disparu et le souffle systolique est moins intense qu'à l'entrée.

N° 3. — Julie P... Entre le 3 mai. Elle se plaint alors d'une névralgie du trijumeau et d'un point de côté gauche : il y a un épanchement pleural dans le tiers inférieur du poumon. Le 11 mai, fluxion articulaire du coude gauche avec douleur ; la température oscille entre 38°-39°. On donne 4 gr. d'antipyrine, pensant à un Bouillaud ; dès le lendemain, le coude est bien amélioré. On continue l'antipyrine jusqu'au 18, malgré l'apyrexie et la disparition des douleurs ; dès le 15, l'épanchement régresse complètement et définitivement.

A cette même époque, Eisch, en Suisse, remarquait que l'antipyrine avait quelquefois « un effet avantageux » sur les cas d'atteinte endopéricardique.

De nos jours, le docteur Bouchut considère cette médication comme véritablement active, et il l'administre tout spécialement dans toutes les manifestations rhumatismales extra-articulaires.

Il ne faut pas nier que nous touchons à un point tout spécialement sensible. Comment, en effet, oserait-on employer l'antipyrine sachant que sous son apparent bienfait articulaire, elle laisse évoluer une

lésion viscérale ? Or, ce problème est des plus délicats. Il s'est posé pour le salicylate : des statistiques montraient alors que son emploi favorisait l'apparition des complications cardiaques. D'autre part, dans quelques-unes des observations qui suivent, l'antipyrine n'a pas été employée seule, mais renforcée par les injections intra-veineuses de salicylate ; cette thérapeutique mixte complique peut-être l'interprétation des résultats.

Nous citons cependant les faits dans toute leur vérité :

ACTION SUR LES MANIFESTATIONS PLEURALES ET PERICARDIQUES

OBSERVATION N° 1

*(prélevée dans l'article de MM. BOUCHUT et LEVRAT,
Lyon Médical, 1937)*

*R. A. A. (deuxième atteinte) polyarticulaire très fébrile.
Épanchement pleural et péricardique, résistant au
salicylate : 15 gr. Traitement antipyrétique : 8 gr. :
disparition des épanchements, du frottement péri-
cardique, des fluxions articulaires. Guérison.*

M. L... A eu une première crise de R.A.A. à 23 ans, ayant duré trois semaines, traitée par le salicylate de soude. Le 10 octobre 1936, ayant eu quelques jours auparavant une angine légère, il présente des douleurs et fluxions articulaires au niveau des chevilles, des genoux et des poignets, avec une température de 39°. Les jours suivants, les tuméfactions articulaires augmentent, s'étendent aux coudes, aux épaules et la tempéra-

ture monte à 40°2. Dès le premier jour on institue un traitement salicylé aux doses de 6, puis 8, puis 12 gr. par jour. La température fléchit à 38° et les fluxions articulaires régressent notablement du 16 au 20 octobre. Le 20 octobre, malgré la continuation du salicylate à la dose de 12 gr., la température remonte à 39°6, en même temps que reprennent un peu partout fluxions et douleurs articulaires; l'état se maintient assez stationnaire avec la même gravité jusqu'au 25 octobre en dépit des 12 gr. quotidiens de salicylate. Ce jour-là, la température s'élève à 40°5, le malade est très prostré et commence à accuser de la dyspnée. Cette dernière augmente les jours suivants et on assiste à l'apparition rapide d'un épanchement pleural gauche et enfin, le 29 octobre, de gros frottements péricardiques, bien que depuis quatre jours on ait élevé à 15 gr. la dose de salicylate. Le malade, extrêmement dyspnéique, cyanosé, très tachycardique, est dans un état alarmant. C'est alors qu'on substitue au salicylate l'antipyrine à la dose de 8 gr. par jour en solution. Dès le lendemain, la température passe de 40°2 à 39°4; le lendemain elle est à 38°6; le troisième jour, à 37°9. En même temps on assiste à la régression rapide des épanchements pleuraux, à la disparition des frottements péricardiques et à une importante diminution des fluxions articulaires. On réduit alors à 6 gr. la dose d'antipyrine; deux jours plus tard, à 4, puis à 2 gr. Enfin, le 8 novembre on cesse définitivement l'antipyrine et après une convalescence rapide, le malade sort le 25 novembre.

RAPPEL DE L'OBSERVATION N° 7

O..., 36 ans. Rhumatisme articulaire aigu grave, avec épanchement péricardique visible à la radio. 12 grammes d'antipyrine. Guérison et disparition de l'épanchement.

ACTION SUR LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES ET PULMONAIRES

OBSERVATION N° 2

(due à l'obligeance du Docteur BOUCHUT)

Rhumatisme de Bouillaud à forme maligne avec localisation pulmonaire et myocardique. Albuminurie. Echec et intolérance au salicylate. Guérison rapide par l'antipyrine. Disparition de l'albuminurie.

Madame C..., 74 ans. A deux enfants. Rien à signaler dans le passé, sauf quelques coliques hépatiques.

Vers le 15 janvier 1940, lasse, courbaturée, un peu frissonnante, la malade prend sa température : elle a 39°2. Cette température persiste, oscillant entre 39 et 40° pendant dix-sept jours, sans autres symptômes que quelques douleurs articulaires dans les pieds, les mains, les genoux, douleurs peu intenses, sans tuméfactions articulaires. Les séro-diagnostics typhique, paratyphique et de fièvre de Malte étant négatifs et les douleurs articulaires devenant plus précises, le médecin traitant institue une médication salicylée : 3 gr., 5 gr. et enfin 7 gr. de salicylate. La température s'abaisse de quelques dixièmes seulement et les douleurs articulaires persistent, si bien que cette médication est suspendue au bout de cinq ou six jours, d'autant plus qu'elle entraîne de notables troubles gastriques.

Pendant tout le mois de février, la température oscille autour de 39° et les douleurs articulaires persistent, s'accompagnant même de quelques fluxions des doigts et des poignets. La reprise de la médication salicylée est inopérante comme précédemment et entraîne les mêmes accidents digestifs. L'atophan, essayé peu après, n'apporte aucun changement.

En mars, la situation s'aggrave. La température oscille

entre 38°8 et 39°8, les douleurs et les fluxions articulaires deviennent plus marquées. En outre apparaissent de la toux et de la dyspnée, en relation avec un gros foyer de congestion de la base droite (submatité, râles fins, souffle léger), bientôt suivi d'un foyer identique à la base gauche.

A ce moment (14 mars 1940), la situation paraît très grave et nous sommes mandé d'urgence par son médecin auprès de la malade.

Nous trouvons une malade très dyspnéique, cyanosée. La température, qui depuis la mi-janvier oscillait autour de 39°, est maintenant à 40°. Le cœur est en arythmie complète, très rapide. Aux deux bases et jusqu'à la pointe de l'omoplate : submatité, nombreux râles fins, petit souffle aigre perçu seulement après la toux ; léger œdème des membres inférieurs. Assez gros disque d'albumine. Les poignets, les doigts, les genoux sont tuméfiés et très douloureux.

Nous pensons qu'il s'agit non pas d'un rhumatisme infectieux, comme il avait été admis, mais d'un rhumatisme de Bouillaud à forme maligne, avec localisations pulmonaires et myocardiques ; et malgré l'albuminurie, malgré l'âge, nous préconisons, en même temps qu'un traitement digitalique, de l'antipyrine en solution : 4 gr. par jour les trois premiers jours, puis 6 gr. les trois jours suivants, puis 8 gr. les trois autres jours. La température, qui était de 40°, baisse à 39° le troisième jour, à 38°6 le cinquième jour, à 37°5 le septième jour, à 36°9 le neuvième jour. En même temps les tuméfactions et les douleurs articulaires diminuent rapidement. Le neuvième jour elles ont à peu près disparu. A ce moment, le cœur, toujours irrégulier, est beaucoup moins rapide ; les poumons respirent beaucoup mieux, conservant quelques râles fins, sans souffle. L'albuminurie diminue, mais n'a pas disparu.

Il était convenu que la médication, après un arrêt de

quatre jours, serait reprise à la dose de 4 à 5 grammes par jour. Mais la malade se trouvant beaucoup mieux, l'on attend et la température remonte peu à peu, en même temps que reparaissent les douleurs articulaires. Les difficultés de déplacement nous empêchant d'aller voir la malade qui habite un département voisin dans la zone des armées, nous conseillons par téléphone de reprendre d'urgence l'antipyrine aux doses convenues, soit 4 gr. par jour pendant trois jours, 5 gr. pendant trois jours, arrêt pendant trois jours et recommencer. A répéter trois fois, quoi qu'il arrive.

Voici l'épilogue que mon confrère a bien voulu me faire parvenir. Depuis le 25 avril, la malade circule dans son jardin. L'examen pulmonaire est négatif, le cœur est régulier à 80. Tension : 16/9. Les urines ne contiennent *plus d'albumine* depuis quinze jours. Toutes fluxions et douleurs articulaires ont disparu complètement. Appétit normal, excellent état général.

OBSERVATION N° 3

(prélevée dans la Thèse de BADINAND)

Myocardite rhumatismale aiguë essentielle. Guérison par l'antipyrine.

M. A..., 54 ans. Une poussée assez bénigne de R.A.A. à 15 ans, ayant duré deux semaines. Le 2 avril 1933, cure radicale de hernie. Le cinquième jour, la température remonte à 38°5 et oscille entre 38°-39°. On ne trouve pas son explication au niveau de la zone opérée. Le 20 avril, le malade est dyspnéique et tousse d'une toux quinteuse, surtout nocturne, avec expectoration muqueuse abondante. Appelée, on constate des râles fins et nombreux, disséminés dans les deux poumons sans souffle. Le cœur est rapide à 120 et on perçoit un galop incontestable.

Nous basant sur la crise rhumatismale de l'âge de 15 ans, sur cette température inexplicquée, sur le galop et la tachycardie, on émet l'hypothèse d'une maladie de Bouillaud à localisations myocardiques, et on propose un traitement avec 5 gr. d'antipyrine et 10 gouttes de digitaline par jour. En quatre jours, la température tombe à la normale et y demeure; le sixième jour, le galop a disparu. La convalescence s'établit et depuis le malade a repris et mène sans fatigue la vie active de médecin de campagne.

OBSERVATION N° 4

(prélevée dans l'article de MM. BOUCHUT et LEVRAT,
Lyon Médical, 1937)

R.A.A. (troisième atteinte) grave, avec pleurésie sèche, lésions cardiaques, insuffisance mitrale et insuffisance aortique. Intolérance et résistance au salicylate de soude. Traitement antipyrrique. Guérison totale avec persistance des lésions cardiaques.

Georges T..., 12 ans, entré dans le Service de M. Bouchut le 9 octobre 1934. Cet enfant a présenté, à l'âge de 8 ans, une première crise de R.A.A. traitée par le salicylate et qui a guéri sans localisation cardiaque. En décembre 1933, nouvelle crise articulaire qui cède en trois semaines au salicylate. En juillet 1934, nouvelle crise; mais celle-ci ne se résoud pas comme les précédentes, les manifestations articulaires cèdent incomplètement au salicylate et surtout la température persiste et l'on voit apparaître une pleurésie sèche transitoire et des manifestations cardiaques. Le malade ne supportant plus le salicylate qui est vomé d'une façon régulière, le médecin traitant essaie un traitement par l'atophan, puis par les sels d'or; l'un et l'autre sont inefficaces.

A l'entrée dans le Service, la température est autour

de 39°. Les manifestations articulaires sont très atténuées, l'état général est mauvais. Le malade est amaigri, mais surtout il est dyspnéique, présente des palpitations cardiaques, et on constate cliniquement des signes d'insuffisance aortique avec hypertrophie cardiaque à l'examen radiologique.

Etant donné l'intolérance au salicylate, on donne d'emblée l'antipyrine à la dose de 4 gr. per os. La température, qui se maintenait autour de 38° depuis quatre mois, revient en quarante-huit heures à la normale, qu'elle ne va plus quitter; le cœur devient moins rapide, la dyspnée s'atténue. L'antipyrine étant mal supportée par la voie buccale, on l'emploie en lavements à la dose de 3 grammes. Son efficacité semble sensiblement la même, la température reste normale, les signes fonctionnels cardiaques disparaissent et le malade quitte le Service le 7 novembre 1934, ne présentant plus ni fièvre, ni aucun trouble cardiaque, mais gardant à l'auscultation des signes d'insuffisance mitrale et d'insuffisance aortique. On apprend en janvier 1937 que l'enfant est en excellente santé et ne présente plus aucun trouble fonctionnel cardiaque.

OBSERVATION N° 5

R.A.A. modéré avec allongement électro-cardiographique de l'intervalle P-R. Amélioration par l'antipyrine.

Ruby, 38 ans. A présenté des signes articulaires nets, diffus, mais d'intensité modérée et de durée transitoire. Début le 8 janvier. Mis à l'antipyrine. On assiste alors à l'abaissement progressif de la température, qui revient en trois jours à la normale, et le 30, disparition de toute modification importante. Cliniquement, on est frappé par un assourdissement important des bruits du cœur. La persistance de ce signe est telle (présence encore deux

mois plus tard) qu'en l'absence d'auscultation antérieure on aurait hésité à y voir un signe d'endocardite. Les tracés électro-cardiographiques permirent de constater un allongement progressif considérable, puis régressif, de l'intervalle P-R, sous l'influence de la médication antipyrétique, puis à partir du 4 février, salicylée.

A la lecture des observations déjà anciennes de Clément, plus récentes de cette thèse, on ne peut nier l'action de l'antipyrine sur les manifestations viscérales.

Forts de leurs expériences hospitalières, MM. Bouchut et Levrat écrivent eux-mêmes : « L'action sur les manifestations viscérales et surtout les localisations cardiaques et pleuro-pulmonaires nous ont paru identique à celles du salicylate dans la plupart des cas, et supérieure dans un assez grand nombre. »

Cette conclusion est d'une grande importance. On ne considère plus l'antipyrine comme purement symptomatique ; administrer ce médicament, ce n'est pas seulement calmer les douleurs articulaires et réduire la température, c'est aussi prévenir les complications viscérales, surtout cardiaques et les traiter efficacement quand elles sont déjà installées.

On entrevoit déjà la valeur spécifique de l'antipyrine.

CETTE ACTION EST-ELLE SPÉCIFIQUE ?

Lorsqu'on a constaté les résultats remarquables de ce médicament, c'est en effet la question qui se pose immédiatement. *L'antipyrine n'agit-elle pas en camouflant le symptôme, pour laisser évoluer la maladie ? N'offre-t-elle pas au médecin une guérison trompeuse ? C'est là tout le problème de l'antipyrine.*

On ne trouve pas dans les différents mémoires médicaux d'auteurs qui mettent en doute l'action de cet agent ; il en est, par contre, quelques-uns qui nient la spécificité de cette action. Et nous retrouvons là tout cet épisode de lutte qui opposait jadis Clément et Bondet à Barth : « L'antipyrine doit être considérée comme le spécifique du R.A.A. ». « Si l'antipyrine fait disparaître les douleurs, elle laisse subsister l'état rhumatismal avec tous ses dangers ». A l'heure actuelle, MM. Bouchut et Levrat, dans leur étude du *Lyon-Médical*, de 1937, le docteur Froment, dans le *Journal de Médecine de Lyon*, dotent ce médicament de propriétés spécifiques. Nous avons pu personnellement recueillir leur dire et voir combien ils sont affirmatifs sur ce point.

Le propre d'une médication symptomatique est d'être transitoire, artificielle et indifférente. Peut-on

considérer l'antipyrine comme telle ? Est-elle définie par ces propriétés ?

I. — Son action n'est pas transitoire

Elle n'agit pas de façon temporaire. Lorsqu'on donne de l'antipyrine à un rhumatisant fébrile, on calme ses douleurs, on abaisse sa température, mais ce n'est pas purement symptomatique, c'est une amélioration réelle. En effet, par l'étude des courbes de températures, on peut se rendre compte :

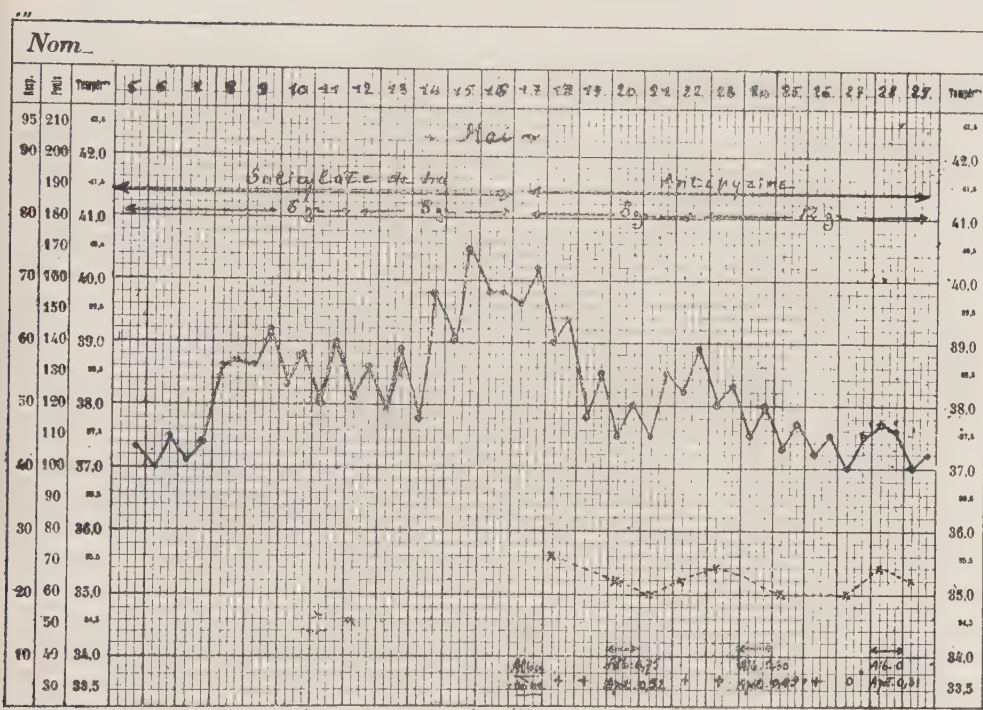
— *que l'abaissement thermique n'est pas brutal, il n'y a pas de cassure, ce n'est pas l'effondrement avec frissons et sueurs que l'on obtient en donnant un antithermique quelconque dans une maladie fortement fébrile; c'est une chute progressive et rapide qui correspond toujours d'ailleurs à une amélioration du malade : ses douleurs se calment, ses fluxions se résorbent, ses mouvements gagnent de l'étendue ;*

— *qu'aussi longtemps que durera le traitement à l'antipyrine, cette amélioration va persister, quand il y aura une tentative d'aggravation, on augmente la dose : elle est jugulée ;*

— *que la suppression brutale du médicament après traitement bien conduit et suffisamment longtemps, ne s'accompagne pas d'une remontée thermique : le malade demeure bel et bien apyrétique et l'amélioration se maintient.*

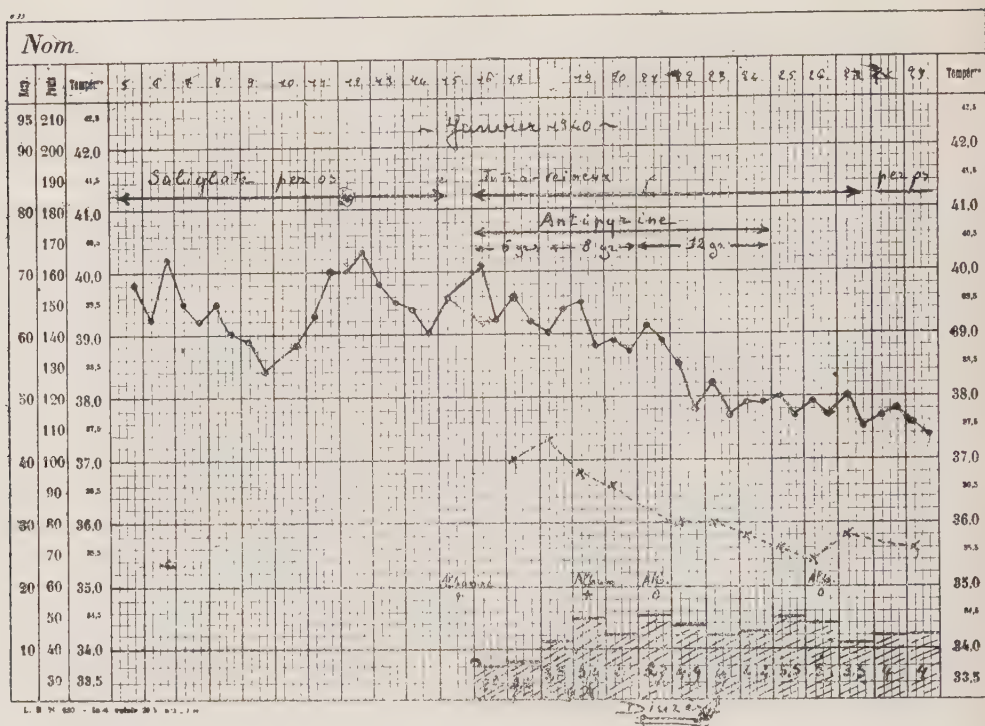
Ce ne sont véritablement pas là les caractères d'un médicament purement antithermique.

Pour appuyer ces considérations nous joignons à cette thèse deux courbes thermiques que le Docteur Froment a eu l'obligeance de nous fournir. Il s'agit



de deux malades atteints de R.A.A. très fébrile, résistant au salicylate; l'antipyrine, comme on peut le constater, ramène peu à peu la courbe à la normale; sa suppression ne s'accompagne d'aucune recrudes-

cence fébrile. On peut en lire plus loin les observations détaillées n^{os} 7 et 6.



2. — Son action n'est pas artificielle

Elle amène une guérison ou une amélioration bien réelle. On s'en rend facilement compte en suivant de jour en jour le malade.

Les douleurs articulaires disparaissent, mais l'épanchement synovial lui aussi régresse, les mouvements eux aussi retrouvent leur facilité et leur étendue.

Ce n'est pas le fait d'un médicament qui serait seulement analgésique. Dans l'observation n° 11, il s'agit

d'une rhumatisante chronique aux articles déformés; après une longue cure à l'antipyrine, l'amélioration s'est produite, mais une radiographie concrétise cette évolution : les déformations articulaires sont en grande partie disparues, les articulations ont repris leur aspect normal.

Bien plus, les atteintes viscérales sont considérablement améliorées. Dans l'observation n° 7 — la graphie en faisait foi —, notre malade avait un épanchement péricardique : il disparaît au cours du traitement. Dans l'observation n° 1, dans les trois observations de Clément, il y a des épanchements pleuraux et péricardiques qui se sont constitués. Eux aussi régressent.

Nous avons encore cité un cas de myocardite rhumatismale traitée et guérie par l'antipyrine. Le Docteur Froment nous a donné des électro-cardiogrammes de rhumatisants soumis à ce traitement; on peut suivre de jour en jour l'amélioration et le retour à la normale.

Un médicament qui par son adjonction fait disparaître en quelques jours un épanchement est bien actif et pas seulement symptomatique. C'est en tous cas ce que l'on pense du salicylate; pourquoi refuser ce pouvoir à l'antipyrine, puisqu'elle a les mêmes propriétés.

3. — Son action n'est pas indifférente

Elle n'agit pas aussi énergiquement dans toutes les affections; elle exerce, c'est un fait, une action sédative et antithermique dans certaines polyarthrites

infectieuses à gonocoque ou tuberculeuses; mais son action n'est pas comparable.

En effet, elle demeure fréquemment inefficace. Nous avons relevé dans la Thèse de Laurencin le cas d'un rhumatisme traité par l'antipyrine; les douleurs s'étaient un peu calmées, mais l'état général demeurait déficient; les fluxions persistaient; bref, l'échec paraissait total. Or, on sut après interrogatoire plus approfondi et examen plus poussé, qu'il s'agissait non pas d'une maladie de Bouillaud, mais d'un rhumatisme blennorragique.

Chez un de nos malades traité depuis quelques jours, nous vîmes un matin sa température s'élever; les doses d'antipyrine furent augmentées sans résultat. On pouvait penser là encore à un échec. Il s'agissait en fait d'une angine phlegmoneuse banale évoluant pour son propre compte.

D'autre part, dans ces cas, son action n'est que momentanée. Tant que dure le traitement, l'amélioration peut exister; elle n'est que passagère: la suppression du médicament amène une nouvelle poussée thermique et articulaire. En somme, action incertaine et transitoire. Ce sont dans ces cas que l'on peut parler de médication purement symptomatique. Dans le R. A. A., il faut lui donner un autre nom.

Il semble qu'on puisse lui appliquer celui de spécifique. Nous admettons qu'il y ait parfois des échecs à l'antipyrine; ce remède n'est pas infaillible. Le salicylate ne l'est pas non plus. Codvelle le considérerait pourtant comme spécifique « à condition de ne pas être plus exigeant à son endroit qu'on ne l'est pour d'autres agents dont la spécificité est couramment

admise, comme les arsenicaux dans la syphilis et la quinine dans la malaria ». Ces derniers médicaments se heurtent, dans les manifestations invétérées, à autant d'échecs ou au moins de résistance qu'on peut en observer au cours du traitement salicylé dans les formes chroniques évolutives de la maladie de Bouillaud. Spécificité ne veut pas dire réussite rapide assurée.

Dans ce cadre et malgré ses quelques échecs, il demeure que nous possédons là un médicament qui agit dans la maladie de Bouillaud et n'agit pas ou peu ailleurs. Ce sont bien les caractères d'un test véritable. Telle est en tout cas l'opinion de Messieurs Bouchut et Levrat : « Nous ne pouvons admettre que sur des conceptions purement dogmatiques, on accorde aux résultats obtenus par l'antipyrine une valeur moindre qu'à ceux obtenus par le salicylate; qu'on dise que l'une est une médication purement symptomatique alors que l'autre seule a une action curatrice. Personnellement, nous n'avons jamais observé de différence dans la qualité de la guérison obtenue par l'une ou l'autre médication. Nous nous refusons de souscrire au dogme que seul le salicylate est une médication spécifique du R.A.A. Avec ce dernier médicament, l'antipyrine peut prétendre au terme de médication curative, spécifique de la maladie de Bouillaud. »

CE QU'IL FAUT PENSER DES INCONVENIENTS DE L'ANTIPYRINE

Quelle que soit la valeur d'une médication, encore faut-il qu'elle soit supportée par l'organisme...

Accusée d'être un agent purement symptomatique, l'antipyrine fut encore considérée comme dangereuse, autant par l'illusion qu'elle donne que par les accidents qu'elle entraîne : elle déterminait le collapsus, elle bloquait les reins. Aussi bien, d'après Barth, « les grosses doses nécessaires pour obtenir une sédation complète sont beaucoup moins bien tolérées que les doses équivalentes de salicylate ».

Bondet et Clément, dans leurs statistiques, se refusaient cependant à admettre tous ces inconvénients : « il est assez curieux de voir accuser l'antipyrine de tant de méfaits », avouaient-ils. Le Docteur Bouchut, qui a souvent manié ce médicament, considère ces accidents comme très rares : « personnellement nous n'avons jamais observé d'accidents sérieux ».

D'après les différentes publications médicales que nous avons compulsées, il semble que les accusations portent essentiellement sur quatre chefs principaux : le collapsus, les troubles digestifs, les éruptions cutanées, les troubles rénaux. Nous allons successivement les examiner et les retenir s'il le faut.

I. — Le collapsus

C'est certainement l'accident qui, dans la littérature, a le plus de vogue. On en parle partout; on ne le prouve nulle part. L'accusation portée est nette : l'antipyrine donnée aux doses massives qu'il est nécessaire d'atteindre détermine un effondrement thermique et une réaction de l'état général tels qu'ils peuvent entraîner la mort. Nous avons relevé, dans les différentes publications médicales, un seul cas de mort, chez un rhumatisant traité, par « défaillance cardiaque » (*Bulletin de l'Association Britannique*, 1896). Par contre, Clément écrit à ce sujet : « J'ai employé plusieurs milliers de fois l'antipyrine à doses considérées comme élevées et dans deux cas seulement la température est descendue à 35°8-36°, et je n'ai jamais eu jusqu'à présent de collapsus véritable ».

Royer, dans sa Thèse sur l'antipyrine, n'en a jamais rencontré¹ et rapporte qu'en Suisse, Secrétan, sur 20 cas, n'en a vu aucun.

Le Docteur Levrat, dans son service hospitalier, n'a jamais observé de tels phénomènes. Nous-mêmes, dans les quelques observations de ce travail, nous n'en rapportons aucun : au lendemain de l'antipyrine, la température baisse, mais il n'y a pas de collapsus; c'est une amélioration qui se produit.

Il est possible que dans d'autres affections fébriles où l'antipyrine est utilisée, on ait signalé des collapsus graves; dans le rhumatisme articulaire aigu, rien de tel.

2. — Les troubles digestifs

L'existence de ces manifestations digestives peut difficilement être mise en doute : on signale, en effet, dans les observations, rapports et traités médicaux, des incidents de ce genre ; car il ne s'agit que d'incidents. C'est en général tout au début d'un traitement à l'antipyrine que le malade accuse des douleurs gastriques sous forme de brûlures, souvent légères, mais parfois suffisamment intenses pour faire interrompre la thérapeutique ; ces douleurs s'accompagnent, dans quelques cas, de vomissements. Enfin, il est certain que l'on ait pu voir une véritable intolérance avec douleur gastrique, vomissements abondants, diarrhée, d'évolution très bénigne. Le calme renaît dès la suppression du médicament.

Mais, sans nier la possibilité de tels troubles qui sont manifestes, il ne faut pas oublier que ces manifestations sont toujours bénignes et relativement rares. Très généralement l'antipyrine est, au point de vue digestif, mieux supportée que le salicylate. Clément, dans un article du *Lyon Médical* de 1806, signalait le cas d'une malade d'estomac fragile qui n'avait pu supporter ni le salicylate, ni l'iodure ; l'antipyrine ne déterminait chez elle aucun trouble. Messieurs Bouchut et Levrat, dans leur article de 1937, considèrent ces intolérances gastriques comme peu fréquentes : « le plus habituellement, les malades dont l'estomac ne supporte pas le salicylate et qui de ce fait sont traités par l'antipyrine, supportent ce médicament sans le moindre malaise ». Dans les cas que nous

avons observés, l'antipyrine était presque toujours mieux tolérée que le salicylate; nous avons pu voir cependant des malades qui préféraient la médication salicylée.

Quoi qu'il en soit, bénignité, rareté des troubles : il n'y a pas là place à une contre-indication.

3. — Les éruptions cutanées

Au cours d'un traitement à l'antipyrine, on peut parfois observer chez le malade que l'on suit des poussées érythémateuses : ce sont des éruptions rosées, rappelant parfois les taches lisses et régulières de la rougeole ou les plaques rugueuses et confluentes de la scarlatine; elles siègent au niveau des doigts, sur les rotules, la face interne des genoux, remontant toujours du côté de l'extension, sur la face postérieure des cuisses, le plan fessier; la face est en général épargnée. Plus rarement cette éruption prend une allure urticaire, bulleuse, pemphigoïde ; exceptionnellement on peut observer du purpura.

Mais là encore ces phénomènes ne sont pas très fréquents. Royer, dans sa Thèse sur le traitement du R.A.A. par l'antipyrine, signale un cas et tout spécialement bénin. Dans nos observations, une seule fois nous avons dû interrompre le traitement pour une éruption qui a disparu d'ailleurs avec rapidité. Messieurs Bouchut et Levrat en ont parfois observé.

Mais ces petites manifestations allergiques ne sont pas la règle. Elles sont en général inoffensives. Souvent elles n'entravent pas la thérapeutique ; en tout

cas, la suppression du médicament amène une immédiate rétrocession. Ces incidents cutanés ne peuvent pas eux-mêmes faire classer l'antipyrine dans les médications dangereuses.

4. — Accidents rénaux

Nous touchons là certainement au plus grand reproche que l'on ait fait encore à l'antipyrine. Et si dans les services hospitaliers, comme dans la pratique courante, on voit négliger cette médication, c'est par une appréhension préconçue de troubler un rein déjà fragile et d'entraver une diurèse si nécessaire.

Cette crainte a toujours été. Physiologistes et médecins ont pris part au conflit. Là encore on s'est rangé en deux camps. Au printemps 1889, Robin remarquait que l'antipyrine amenait une diminution constante de la diurèse et, avec Engel, une rétention azotée. Bondet, à la Société Médicale de Lyon, sur cinq malades apyrétiques ne remarquait aucune modification. Clément, dans le *Lyon Médical*, citait l'observation d'une jeune femme rhumatisante qui urinait journellement 200 gr. d'urine avec 10 gr. d'albumine et 2 ou 3 gr. d'urée. Elle est mise cependant à 6 gr. d'antipyrine : la fièvre tombe, les douleurs rétrocedent, la diurèse passe à 450 gr. On ne trouve plus qu'un gramme d'urée au lieu de 3. L'albumine diminue, et Clément ajoute : « l'albumine n'est donc pas une contre-indication à l'emploi du médicament ».

En 1896, Barth rejette l'antipyrine : « elle entrave la diurèse au lieu de la favoriser », et par là il contribue à son discrédit et à son oubli.

De nos jours, la situation apparaît plus claire : les auteurs qui utilisent effectivement l'antipyrine sont unanimes et *considèrent les complications rénales comme très rares*. Bouchut et Levrat écrivent : « Nous n'avons jamais observé d'accidents rénaux, nous avons même constaté à divers reprises la disparition de l'albuminurie au cours du traitement antipyrinique ; nous n'avons jamais observé la réduction de la diurèse redoutée par certains auteurs. »

Le Docteur R. Froment, que nous avons soigneusement interrogé à ce sujet, n'a jamais vu de troubles rénaux au cours de son expérience étendue qui porte sur son temps d'interne, de chef de clinique, puis de chef de service. Nous pouvons, grâce à lui, publier nous-même quelques observations caractéristiques. On y verra aisément qu'au cours du traitement antipyrinique, souvent intensif (12 gr.), la diurèse, loin de s'affaiblir, augmente, non pas parce que le médicament est un diurétique en lui-même, mais parce que son administration régulière et fragmentée impose la nécessité d'une boisson abondante : *il n'y a donc pas de blocage*. L'albumine observée disparaît, l'azotémie diminue progressivement et parallèlement : *il n'y a donc pas de troubles de la sécrétion*.

OBSERVATION N° 6

R.A.A. très fébrile (deuxième atteinte), salicylo-résistant. Traitement antipyrrique : 8, puis 12 grammes : effondrement thermique, amélioration articulaire, disparition de l'albuminurie et de l'azotémie antérieures.

M. D..., 30 ans, obèse. Ayant eu en 1937 une crise de R.A.A. et qui présente à nouveau depuis dix jours et consécutivement à une otite suppurée traitée par paracanthèse, une nouvelle crise polyarticulaire très fébrile, intéressant les couss de pieds, genoux, poignets; l'épaule droite et la cheville droite sont le siège d'un œdème mou gardant le godet; la gauche, également œdématisée, présente une peau rouge. Hydarthrose modérée du genou gauche. Poignet très douloureux, sans tuméfaction nette. Ces localisations ont été successives et celle du poignet est très récente.

Au point de vue viscéral : grosse albuminurie, remontant probablement à l'apparition de l'otite, mais pas plus loin (les urines ayant été examinées à l'incorporation en décembre). Cœur à 72 seulement pour une température à 39°, avec bruit sourd et souffle systolique en écharpe, assez léger, de signification incertaine. T. A. 13. On pense au R.A.A. Le salicylate depuis huit jours ne donne rien. On donne l'antipyrine malgré l'albumine.

Sous l'influence de l'antipyrine, changement complet de la scène clinique : la température tombe en trois jours de 40° à 38°-37°5. Le malade souffre beaucoup moins et repose la nuit de façon suffisante, et le 20 on constate : les articulations restent douloureuses et chaudes, mais peu tuméfiées; au niveau de la cheville droite, l'œdème a considérablement diminué, il n'est plus constatable que légèrement derrière la malléole. Cœur à 64, bruit sourd, pas d'autres signes. Diurèse suffisante. *Albumine : 0 gr. 75 ‰. Urée : 0 gr. 52.*

Le 22, malgré 8 gr. d'antipyrine, la température remonte; on passe à 12 gr. et le 24 la température s'abaisse. Cependant la diurèse demeure normale; un dosage montre : *albumine*, 0 gr. 60; *urée*, 0 gr. 45. Enfin, le 29, le malade a toujours 12 gr. d'antipyrine, *l'albumine a disparu, l'azotémie est à 0 gr. 31.*

On supprime l'antipyrine, la température ne remonte pas, les signes locaux sont pratiquement nuls (cheville droite très légèrement chaude). La guérison est obtenue.

En somme, on peut voir :

1° *L'abaissement thermique progressif avec une amélioration corollaire de l'état général et des signes articulaires.*

2° *La diminution progressive de l'albuminurie et de l'azotémie, ramenées ainsi à la normale.*

OBSERVATION N° 7

R.A.A. grave, avec albuminurie et épanchement péricardique, résistant au salicylate. Médication antipyrétique : 12 grammes. Baisse thermique progressive, disparition de l'albuminurie, guérison.

Olivier, 36 ans. Entre le 15 janvier. Au quinzième jour d'un R.A.A. très fébrile (40°), avec énorme hydarthrose des genoux, albuminurie, agitation avec subdélire, langue rôtie et muguet. Dans les jours qui suivront, le malade présentera des signes, surtout radiologiques, de péricardite à exsudation liquidienne modérée. Le sujet a été traité dès le début par la médication salicylée per os à des doses que l'on ignore, mais qui durent être fortes, car le malade dit avoir présenté des troubles digestifs importants et des bourdonnements d'oreilles pénibles; aucun bénéfice apparent. Le malade est mis d'emblée à la médication antipyrétique aux doses journalières de 6, puis 9, puis 12 grammes. La température s'abaisse en une semaine environ. L'état général se trans-

forme, les douleurs se calment, les mouvements retrouvent un peu de leur étendue, les signes locaux articulaires s'amendent ; enfin, une nouvelle radiographie pratiquée montre la disparition de l'épanchement péri-cardique. On constatera sur le relevé de la feuille de température :

1° *La disparition de l'albuminurie;*

2° *La diurèse considérable, dépassant parfois 5 litres par jour;*

3° *La baisse thermique progressive* allant de pair avec l'amélioration des signes viscéraux et articulaires.

Au huitième jour, on supprime brusquement les 12 grammes d'antipyrine, en raison de l'apparition d'une éruption cutanée, et malgré cette suppression brutale d'une médication réputée antithermique, la température ne remonte pas d'un dixième de degré. Guérison sans séquelle cardiaque apparente.

OBSERVATION N° 8

(prélevée dans l'article de MM. BOUCHUT et LEVRAT,
Lyon Médical, 1937)

R.A.A. (plusieurs atteintes) avec manifestation pulmonaire, oligurie et albuminurie. Intolérance au salicylate. Traitement à l'antipyrine (5 gr.). Disparition des signes pulmonaires et de l'albuminurie. Reprise de la diurèse.

Eugénie Ch..., entrée dans le Service de M. Bouchut le 15 août 1933. Cette malade présente du rhumatisme articulaire aigu depuis l'âge de 3 ans, jamais traité par le salicylate. Elle sait qu'elle est atteinte d'une cardiopathie rhumatismale depuis sa première enfance, mais cette dernière n'avait pas entraîné de troubles importants jusqu'à l'âge de 21 ans, où les premiers accidents cardiaques apparurent à l'occasion d'une grossesse. De-

puis cette époque, la malade a présenté plusieurs épisodes pulmonaires aigus fébriles, à type d'infarctus, accompagnés d'hémoptysies. Depuis deux ans, la malade présente en outre, avec une grande fréquence, presque tous les mois, des angines aiguës qui s'accompagnent chaque fois d'une température élevée et de douleur rhumatismale discrète. Il y a huit mois, elle a présenté une affection pulmonaire aiguë, plus grave que les précédentes, étiquetée alors broncho-pneumonie, et depuis laquelle elle ne s'est jamais entièrement rétablie, gardant, avec des signes cardiaques discrets, une température vespérale de 38°.

Sur cet état subaigu s'est greffé, le 8 août 1933, un nouvel épisode aigu, avec angine rouge, des douleurs rhumatismales, une température à 39°, enfin de la dyspnée.

A l'entrée, la malade présente une température à 39°8; elle est très dyspnéique. On constate l'existence d'un R.M. pur, sans insuffisance, avec cœur régulier. A l'appareil pulmonaire, on perçoit, à la base gauche, un foyer de condensation avec souffle, sans œdème, et des signes rénaux, avec oligurie et albuminurie. On pose le diagnostic d'endocardite rhumatismale évolutive; on fait simultanément une thérapeutique toni-cardiaque et un traitement salicylé, mais le salicylate par voie buccale provoque des vomissements incoercibles; on pratique pendant dix jours des injections intraveineuses de 1 gr. de salicylate. Malgré cette thérapeutique, la température se maintient au-dessus de 38°, la malade est dyspnéique et les signes pulmonaires persistent sans changement. L'albuminurie persiste à la dose de 1 gr. 20 %. On entreprend alors un traitement par l'antipyrine à la dose quotidienne de 5 gr. per os: sous l'influence de celle-ci, la scène se modifie en quelques jours, la température revient à la normale, la dyspnée disparaît, les signes pulmonaires disparaissent à l'auscultation. *Enfin,*

l'albuminurie cesse en même temps que la diurèse dépasse 2 litres. Une semaine plus tard, la malade demande à quitter le Service.

OBSERVATION N° 9

(prélevée dans le Service du Docteur BOUCHUT)

Rhumatisme type Bouillaud, à forme subaiguë, avec albumine, traité par l'antipyrine à petites doses (3 grammes). Disparition de l'albumine.

M^{me} M..., Marie-Louise, 27 ans. Cette malade a accusé de temps à autre, dans l'enfance, de vagues douleurs articulaires. Elle présente, depuis six mois, un rhumatisme subaigu siégeant à peu près exclusivement au niveau des mains et des pieds, et qui a été insuffisamment traité; la malade a pris au début du salicylate, puis a fait une médication homéopathique.

A l'examen : les doigts des deux mains et surtout de la droite sont gonflés, déformés, chauds, douloureux; au niveau des chevilles, gonflement moindre et localisé surtout sur la malléole interne gauche.

Examen viscéral : cœur régulier ; T. A. : 13/7 ; souffle systolique de la pointe organique; un disque d'albumine dans les urines. L'examen cytologique n'ayant montré aucun élément anormal, on entreprend cependant un traitement antipyrétique.

La malade supporte parfaitement l'antipyrine. La température rejoint la normale, les manifestations articulaires s'améliorent, mais surtout, malgré les 3 gr. d'antipyrine par jour, *l'albumine a complètement disparu*. La malade, rapidement guérie, demande à quitter le Service. L'albumine n'a jamais réapparu.

Au cours d'un rhumatisme avec albumine, quand le médicament choisi est le salicylate, la conduite à

tenir est bien fixée : il faut continuer la médication salicylée. Il en est exactement de même pour l'antipyrine : *la constatation d'un trouble rénal ne doit pas contre-indiquer sa prescription, même à haute dose*. Il est bien certains cependant que dans ces cas, la fonction rénale doit être surveillée et étudiée de très près.

On observe beaucoup plus rarement, au cours d traitement antipyrrique intensif, des troubles sanguins; en particulier le Docteur Thiers a signalé des syndromes agranulocytaires qui seraient particuliers à l'antipyrine et qu'on ne rencontre jamais avec le salicylate. Ces cas sont des curiosités.

Tels sont les principaux griefs que l'on peut relever sur la médication antipyrrique. Ils possèdent tous en bloc un certain nombre de caractères.

Avant tout, *ce sont des accidents d'intolérance et non pas d'intoxication*. Dès le début du traitement, un érythème cutané peut apparaître, ou quelques vomissements, traduisant ainsi la sensibilité du malade au médicament et pouvant faire interdire sa continuation. Mais — fait important — ce n'est pas la notion de quantité qui intervient; ces accidents sont aussi fréquents avec les petites doses timides et hésitantes que l'on donnait qu'avec les doses massives et prolongées que l'on prescrit maintenant. Nous avons prélevé, dans un article de Messieurs Bouchut et Levrat sur le traitement du rhumatisme chronique par l'antipyrine, l'observation que nous publions plus loin d'une malade traitée pendant deux ans environ par l'antipyrine. Elle en absorba ainsi 1.200 gr. sans observer de troubles d'aucune sorte.

Ensuite, ces accidents sont rares ou relativement bénins. Nous n'avons, dans tous les exemples de la littérature, observé qu'un seul décès dû au traitement antipyrétique chez un rhumatisant très grave. Les accidents vrais sont d'exception, les incidents sont la règle.

Le salicylate, que tant d'auteurs préfèrent à l'antipyrine, n'est pas complètement inoffensif; on a discuté son action dépressive cardiaque; on affirme qu'il n'est pas bénin pour un rein fragile. Et son administration ne va pas sans inconvénient : il est peu de malades qui le supportent sans nausées, bourdonnements d'oreilles, surdité. Dans l'ensemble, l'antipyrine est bien mieux tolérée et les malades que nous avons fait passer de l'un à l'autre l'affirment spontanément. Tous les auteurs que nous avons consultés abondent dans le même sens.

En somme, l'antipyrine, mieux tolérée que le salicylate, ne détermine pour l'organisme que des incidents bénins, rares, mais qui nécessitent cependant une attentive surveillance médicale.

INDICATION PRATIQUE DE LA MEDICATION

Par les observations et l'exposé qui précèdent, nous avons essayé de montrer comment l'antipyrine avait une action dans le R.A.A. tout spécialement sûre et rapide; comment cette action pouvait être qualifiée de spécifique, au même titre que la médication salicylée; comment son administration, enfin, pouvait être diffusée par le peu de danger qu'on y rencontre.

En effet, quand on feuillette les traités médicaux qui sont d'actualité, on est frappé du rôle de second plan qui est d'ordinaire dévolu à l'analgésine en tant que médication antirhumatismale. Le salicylate tient heureusement la première place et son action semble connue de tous les praticiens; mais il est dommage que l'on ignore à ce point l'antipyrine, soit que l'on en méconnaisse les bienfaits, soit que l'on ait une certaine appréhension à la voir manier.

Messieurs Bouchut et Levrat s'élèvent contre l'injustice de cette routine : « Ce médicament, écrivent-ils, mérite une place de choix dans le traitement des manifestations articulaires et viscérales du R.A.A. » Le Docteur Roger Froment, dans le *Journal de Médecine de Lyon*, se trouve en plein accord avec eux.

Ces considérations doivent trouver leur place dans la médecine courante; l'antipyrine devrait avoir sa vraie valeur aux yeux du médecin praticien et sans supplanter cependant le salicylate, concourir avec lui au traitement immédiat du R.A.A., à la préservation de ses séquelles.

Nous allons voir : *quand* il faut employer cette médication et *comment* il faut l'utiliser.

I. — Quand faut-il utiliser l'antipyrine

Durant une maladie de Bouillaud, il arrive que l'on soit obligé de renoncer à la médication salicylée; c'est alors que l'on doit toujours recourir à l'antipyrine, sans tâtonner ailleurs.

On peut se trouver, en effet, dans deux circonstances :

1° *On a affaire à une intolérance au salicylate* : c'est un phénomène qui n'est pas une rareté; les bourdonnements d'oreilles sont parfois intolérables, les nausées et les vomissements rendent impuissante la thérapeutique. De toute évidence, il faut supprimer ces prises fragmentées qui sont redoutées par le malade. On peut s'adresser au salicylate intra-veineux, mais, outre l'inconvénient qu'il a de scléroser les veines, les doses ainsi injectées sont en général insuffisantes. La médication salicylée doit laisser sa place à l'antipyrine. Bien mieux supportée par l'individu, elle a souvent une action sédative immédiate et remarquable qui apporte la sensation apaisante de guérison.

2° *On se heurte à un cas de salicylo-résistance :* dans les observations que nous avons publiées, on s'est trouvé souvent dans cette situation. Malgré une thérapeutique intense à 12 gr. de salicylate, malgré sa persistance, le tableau clinique n'a pas changé, la température n'est pas tombée, souvent les douleurs ont à peine régressé. Il ne faut pas insister, là encore, mais tenter immédiatement la médication antipyrétique. On voit souvent, dès le lendemain, une transformation véritable, et l'amélioration se prononce, s'installe, devient définitive. Dans beaucoup de cas, l'antipyrine n'a pas été employée à l'état pur; on peut, en effet, cumuler une double action et utiliser à la fois l'antipyrine par voie buccale et le salicylate par voie intraveineuse : c'est une méthode souvent utilisée par le Docteur R. Froment, qui tend à la considérer comme un véritable traitement d'attaque du Bouillaud grave.

C'est d'ailleurs aussi bien dans les manifestations articulaires que dans les manifestations viscérales que l'on peut utiliser l'antipyrine. Mais les manifestations viscérales semblent souvent moins bien influencées par le salicylate et l'analgésine peut trouver là une médication et un emploi direct. Nous avons donné antérieurement quelques observations de manifestations viscérales bien améliorées par le traitement antipyrétique; il est inutile d'y revenir maintenant, mais ce peut être un détail thérapeutique intéressant.

Il ne doit pourtant pas faire oublier cette conclusion essentielle : *l'antipyrine, médication spécifique,*

peut et doit suppléer à toute déficience de la médication salicylée. Ces deux médicaments, qui se suppléent et s'entr'aident, constituent les ressources essentielles dans la lutte contre la maladie de Bouillaud.

2. — Comment faut-il utiliser l'antipyrine ?

1° *La voie* à employer est banale dans son choix : les injections sous-cutanées furent tentées par Masius; elles sont extrêmement douloureuses et abandonnées aujourd'hui. Le médicament se prescrit d'ordinaire par voie buccale; il est facilement absorbé, mais détermine une irritation de la muqueuse gastrique. Aussi le cachet doit-il être pris avec un demi ou un verre de liquide, qui facilite sa dilution; mais il vaut peut-être mieux utiliser des solutions d'antipyrine aux doses désirées, que l'on prendra par cuillerées à soupe dans la journée : il est des cas — assez rares — où, malgré ces précautions, l'intolérance gastrique ne permet pas ce mode d'administration. On peut utiliser alors la voie rectale; mais les résultats sont plus variables dans leur régularité et il peut se produire parfois un certain degré d'irritation de la muqueuse intestinale. L'accident est bénin.

Arloing a remarqué une différence d'activité thérapeutique du produit suivant sa provenance, et ce, alors que les analyses chimiques sont incapables d'en expliquer la cause. Le salicylate d'ailleurs n'échappe pas à cette règle. Mais c'est pour cette raison que

Messieurs Bouchut et Levrat préfèrent utiliser les préparations spécialisées.

2° Bien plus intéressante est la question de *dose*. Dans l'ensemble, les auteurs, toujours par crainte des accidents, sont un peu timorés. A la fin du siècle dernier, Masius utilisait la dose de 1 gr. par voie sous-cutanée. On admettait en général la dose de 4 gr. per os comme quantité moyenne. Seul Bernheim, à Nancy, parlait déjà de 6 à 8 gr. Clément et Bondet étaient partisans de 5 gr. environ par doses fragmentées.

Actuellement, les traités classiques admettent l'antipyrine en quantité moitié moindre que le salicylate. Mais Messieurs Bouchut et Levrat utilisent couramment 6 à 8 gr., et le Docteur R. Froment, dans le *Journal de Médecine de Lyon*, écrit : « Il est seulement nécessaire d'employer ce médicament à doses élevées semblables à celles qui sont classiques en matière de médication salicylée : 6, 8, 12 gr. par jour. »

Il semble qu'il faille retenir ces trois points, qui d'ailleurs sont communs à la médication salicylée :

1° *Frapper fort* : et la dose de 6 à 8 gr. peut être la dose d'entrée (nous avons employé, dans une de nos observations, 12 gr.).

2° *Fragmenter les prises* : en 6, 8, 12 fois, suivant les quantités, en poursuivant autant que possible le traitement au cours de la nuit.

3° *Prolonger la thérapeutique* : en baissant progressivement à 4, 3, 2 gr. et en insistant à cette dernière dose; et ceci alors que tous phénomènes rhu-

matismaux ont disparu; car « il est certain que les phénomènes pathologiques concomitants de la crise rhumatismale aiguë déborde de beaucoup la durée de l'inflammation articulaire et de l'élévation thermique » (R. Froment).

Il ne faut pas s'effrayer alors de la dose totale. Les accidents sont, nous l'avons dit, des accidents d'intolérance et non pas d'intoxication. Nous citons à ce sujet l'observation très caractéristique suivante :

OBSERVATION N° 11

(prélevée dans l'article de MM. BOUCHUT et LEVRAT,
Lyon Médical, 1937)

R.A.A. chroniques avec poussée subaiguë, améliorés, puis guéris par le traitement antipyrétique prolongé pendant deux ans : 1.200 grammes. Aucune intolérance ni aucun accident.

M^{me} Veuve A... Marie, 64 ans. Entre dans le Service du Docteur Bouchut en février 1934. Aucun antécédent. Le rhumatisme commence en avril 1933, par des phénomènes articulaires à la tibio-tarsienne gauche, avec température, puis autre localisation au genou, au poignet, au coude. La malade est actuellement immobilisée au lit avec 38°. Multiples traitements : salicylate, sels d'or, calcium, lait.

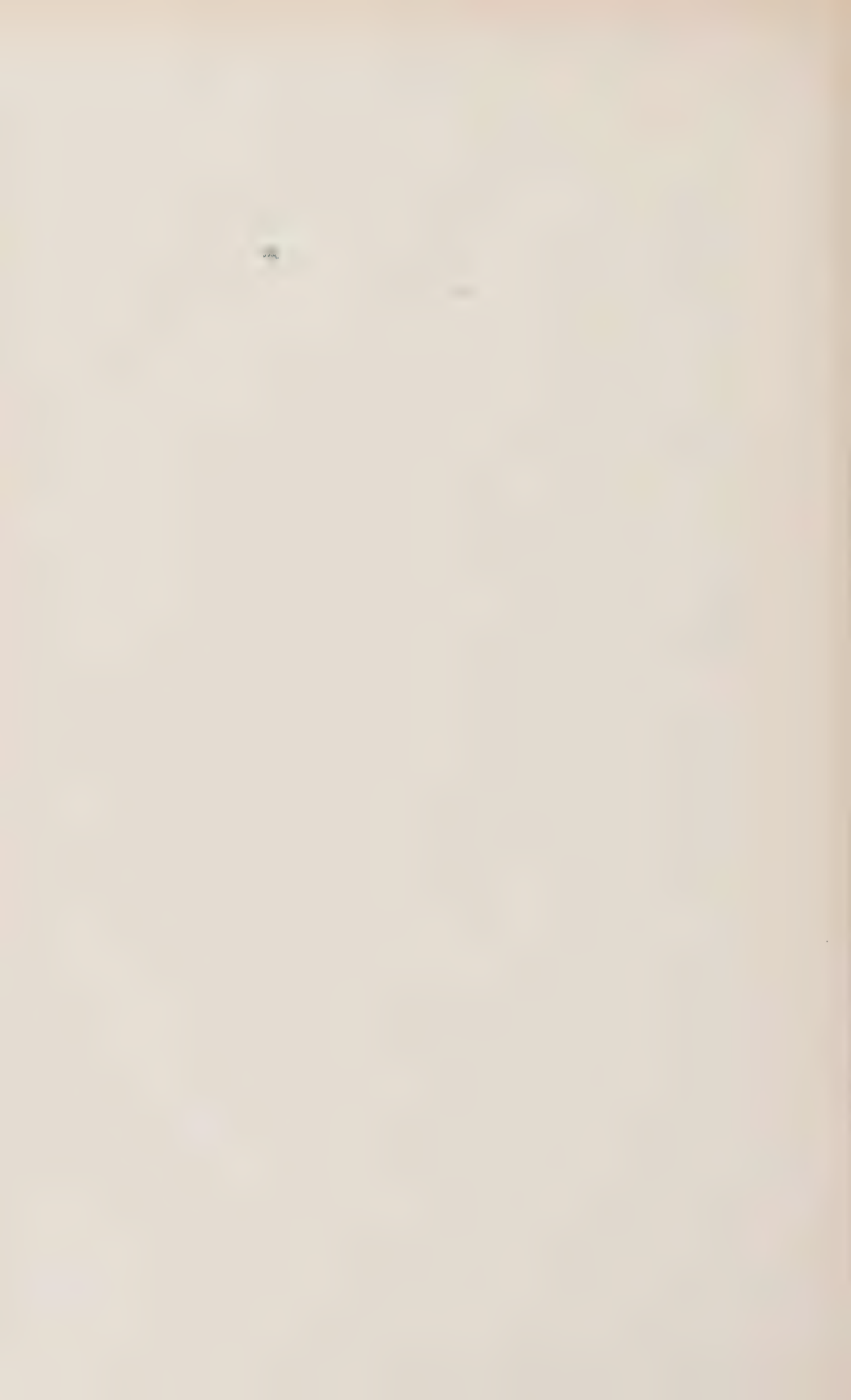
Elle entre à l'Hôpital après dix mois de maladie. C'est une infirme : genoux, chevilles, coudes fixés, déformés, douloureux; température à 38°. On fait le diagnostic de Bouillaud lent, car début aigu, bruit passager de galop, toute autre réaction négative. On essaie le salicylate : aucun résultat; on passe à l'antipyrine : 6 gr. per os; en moins d'une semaine, amélioration énorme, qu'elle n'a jamais ressentie ; localement, amélioration

parallèle. Pendant quinze jours on continue à 6 gr., puis à 4 gr. pendant trois mois, ce qui lui fait 392 gr. en trois mois. On essaie alors une thérapeutique parathyroïdienne : réapparition de l'évolution rhumatismale; on remet la malade à l'antipyrine.

Pendant plus de deux ans, la malade suit un traitement antipyrrique discontinu. *Elle prend ainsi la dose totale de 1.200 grammes.* La malade peut lentement cesser son traitement; disparition des signes articulaires à l'examen clinique et à la radiographie. Elle peut exécuter facilement son métier de bonne à tout faire.

Cette dose énorme a donc été supportée sans aucun accident, ni d'intolérance, ni d'intoxication : on a constaté seulement au cours du traitement une albuminurie transitoire avec poussée hypertensive à 18, mais sans lien avec le traitement antipyrrique, et l'on assiste à sa disparition tout en continuant la thérapeutique.

En somme, ce qu'il faut, c'est tirer le traitement antipyrrique de son oubli, le libérer de sa routine insuffisante, le conduire de façon dure, mais appropriée et juste. Les directives alors sont celles qui régissent le traitement salicylé.



CONCLUSIONS

Au tout début de ce travail, nous nous étions étonnée de l'oubli injuste et routinier qui, depuis si longtemps, semblait le lot de la médication antipyrétique. Par la succession de nos chapitres, nous avons essayé de rendre sa vraie valeur et de remettre à sa vraie place cette thérapeutique déjà ancienne. Il nous faut maintenant tirer des conclusions :

I. — *L'antipyrine*, au même titre que le salicylate, doit être considérée comme un véritable spécifique de la maladie de Bouillaud, et son action, quand elle est nette, constitue un test de réelle valeur.

II. — *L'antipyrine* doit être reconnue comme une médication suffisamment active et éprouvée pour passer outre à ses quelques inconvénients, rares, en général bénins et dont le salicylate d'ailleurs n'est pas dépourvu.

III. — *Son maniement thérapeutique* doit être large ; s'inspirer des prescriptions salicylées : frapper *fort*, 6, 8 et même 12 gr., et *vite* ; par doses fragmentées et *continues* ; *persister* au delà de la guérison apparente.

Ceci étant posé, nous ne voulons pas substituer

l'antipyrine au traitement salicylé, qui a toujours fait admirablement ses preuves; nous songeons seulement à lui redonner sa vraie place, en égalité avec le salicylate : elle pourra soutenir ou prolonger son action, elle viendra surtout combler ses défaillances. Ne pas reconnaître le rôle de l'antipyrine dans le rhumatisme articulaire aigu, « c'est se priver systématiquement de près de 50 % de nos armes contre cette affection ».

Vu :

Le Doyen,
JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
SAVY.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 Juin 1941

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER. — *Breslauer Artzl. Zeitsch.*, 1884, n° 11.
- ANDRIEU. — Le traitement du R.A.A. *Gazette des Hôpitaux*, 24 et 31 mai 1930.
- ARDUIN. — *Thèse de Paris*, 1885.
- BABONEIX. — Les chorées. Paris, 1924.
- BADINAND. — *Thèse de Lyon*, 1936 (Forme extra-articulaire de la maladie de Bouillaud).
- BARBIER (H.). — Article : R.A.A. in Roger Widal-Teissier.
- BARTH. — In *Traité de thérapeutique appliquée de Robin*. Maladies infectieuses, p. 108.
- BERNHEIM. — *Gazette hebdomadaire de Médecine*, 1885.
- BERNHEIM et SIMON. — *Recueils de faits cliniques*, Paris, 8 mai 1890.
- BERNIER. — Article du Rhumatisme in *Dictionnaire Dechambre*. Paris, 1876.
- BEZANÇON et WEILL. — La spécificité du salicylate et le traitement de la crise du R.A.A.
- BONDET. — *Société Médicale de Lyon*, mars 1889.
- BOUCHUT et LEVRAT. — *Lyon Médical*, 1937 : Antipyrine dans le traitement du R.A.A.
- *Lyon Médical*, mai 1937 : Antipyrine dans le traitement du rhumatisme chronique.
- BRETON. — *Thèse de Montpellier*, 1885.
- CASIMIR. — *Thèse de Lyon*, 1885 : De l'influence de l'antipyrine sur la sécrétion urinaire.
- CAZENEUVE. — *Société de Médecine*, 25 mars-9 avril 1889.
- CHAUFFARD. — *Semaine Médicale*, 1892 (98).

- CLÉMENT. — De l'antipyrine dans le R.A.A. avec complications diverses. *Lyon Médical*, 29 août 1886.
- De la valeur clinique de l'antipyrine dans les maladies fébriles. *Lyon Médical*, 1886, 3, 33.
- CODVELLE. — Idée actuelle sur le R.A.A. La maladie rhumatismale. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, n° 6, 1929.
- CROLAS et HUGONNENG. — *Lyon Médical*, 3 mars 1889.
- FROMENT (R.). — De quelques notions concernant le diagnostic et la prophylaxie des complications cardiaques des R.A.A. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juin 1940.
- GRENET. — Recherches sur l'étiologie du R.A.A. Contagiosité du rhumatisme. Note clinique sur le R.A.A. *Presse Médicale*, 28 octobre 1915.
- Sur la nature de la spécificité du R.A.A. *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} et 3 janvier 1920.
- HANOT. — Considérations générales sur le R.A.A. *Presse Médicale*, 2 juin 1894.
- LAUTIER. — Valeur thérapeutique du salicylate de soude dans le R.A.A. *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, novembre 1929.
- LAURENCIN. — *Thèse de Lyon*, 1885.
- LUTTEMBACHER. — Traitement du R.A.A. *Le Monde médical*, 15 février 1933.
- LYON (G.). — Traité de 1924, pp. 935 et 1076.
- MANQUAT. — Traité de 1898, p. 467 et suivantes.
- MASIUS. — *Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique*, janvier 1885.
- PRISBRAM. — *Prager Medecine Wochen*, 1884 (40-42).
- RANK. — *Deutsches Medecine Wochen*, 1884, n° 24.
- RAYER. — *Thèse de Paris*, 1891-1892 : Traitement du R.A.A. subaigu par l'antipyrine.
- ROBIN (A.). — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, décembre 1887.

- SÉE (G.). — Sur diverses applications thérapeutiques de l'antipyrine. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1887, 18, 340.
- SICARD (R.). — De la salicylo-résistance de certaines manifestations articulaires au cours du R.A.A. *Thèse de Paris*, 1929.
- TILIMANN. — *Deutches Medecine Wochen*, 1884, n° 31.
- WIDAL. — Article du R.A.A. in *Traité de Brouardel et Gilbert*, tome 8, 1906.
- ZUNTZ. — Pharmacodynamie spéciale, pp. 370-375.
— Pharmacodynamie générale, p. 78 et suivantes.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	15
CHAPITRE I. — L'antipyrine a une action sur le R. A. A.	21
CHAPITRE II. — Cette action est-elle spécifique ?	39
CHAPITRE III. — Ce qu'il faut penser des inconvé- nients de l'antipyrine	47
CHAPITRE IV. — Indication pratique de la médica- tion	61
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON, 42
LYON

